

⑬ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭58—167592

⑤ Int. Cl.³ 識別記号 庁内整理番号
 C 07 D 498/18 7252—4 C
 // A 61 K 31/535 A D U 6675—4 C
 (C 07 D 498/18 —
 225/00 7169—4 C
 265/00 7306—4 C
 303/00) 7043—4 C

④ 公開 昭和58年(1983)10月3日

発明の数 1
 審査請求 未請求

(全 10 頁)

⑭ 新規メイタンシノイド化合物

25号

① 特 願 昭57—49836
 ② 出 願 昭57(1982)3月26日
 ⑦ 発 明 者 秋元浩
 神戸市東灘区森北町6丁目4番

⑧ 発 明 者 野村容朗
 高槻市東上牧3丁目9番15号
 ⑨ 出 願 人 武田薬品工業株式会社
 大阪市東区道修町2丁目27番地
 ⑩ 代 理 人 弁理士 松居祥二

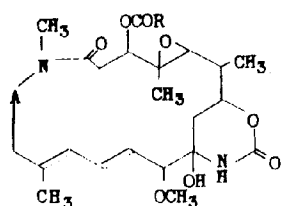
明 細 書

1. 発明の名称

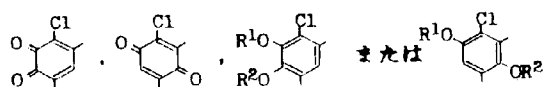
新規メイタンシノイド化合物

2. 特許請求の範囲

式



〔式中、Rは炭素数1—4のアルキル基を、Aは



(R¹, R²は同一または異なつて水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1—8のアルキル基または共同してメチレン基を示す)で表わされる二価基を示す)で表わされる新規メイタンシノイド化合物。

3. 発明の詳細な説明

本発明は医薬などとして有用な新規メイタンシ

ノイド化合物に関する。

メイタンシノイド化合物は、S. M. Kupchan¹⁾

らによるメイタンシンの発見以来、特徴的な有果分製阻害活性を有する高等植物由来の抗腫瘍性アンサマクロライドとして知られて来た。一方、近年東出²⁾らはノカルゲディアの一種とみられる微生物の代謝産物中に上記化合物と同一の母核を有し、3位エステル側鎖のみ異なるアンサマイトシン群化合物を見出し、それ等がメイタンシンに勝るとも劣らない優れた抗腫瘍活性を示す事を確認した。さらに中浜³⁾らはアンサマイトシン群化合物の微生物変換を検討し、いくつかの放線菌およびある種の細菌がメイタンシノイド骨格中の20位メトキシ基を脱メチル化する能力を有することを見出し、これを利用して、一連の20—デメトキシ—20—ヒドロキシメイタンシノイド類(PDMと略称)を得、これら化合物もまた極めて好ましい抗腫瘍活性を有することを確認した。

1) S. M. Kupchan et al., J. Amer. Chem. Soc.,

94, 1354 (1972).

S. M. Kuptchan et al., J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1972, 1065.

S. M. Kuptchan et al., J. Org. Chem., 42, 2349(1977).

2) E. Higashide et al., Nature, 270, 721 (1977).

3) K. Nakahama et al., J. Antibiotics 34, 1581(1981).

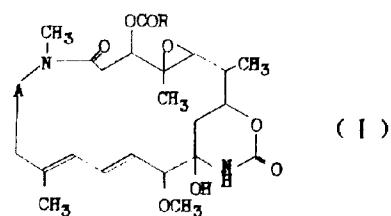
K. Nakahama et al., J. Antibiotics 34, 1587(1981).

今回、本発明者らは、この20-デメトキシ-20-ヒドロキシマイタンシノイド類を原料として、従来のマイタンシノイド化合物の骨格中に存在するベンゼン環部分を酸化して得られるキノン型化合物(マイタンキノイド類)、これを還元することにより得られるヒドロキノン化合物、さらにアルキル化することにより得られるアルキル化ヒドロキノン化合物などの合成に成功し、それらが低毒性でかつ優れた抗腫瘍活性を有することを見出し、本発明を完成した。

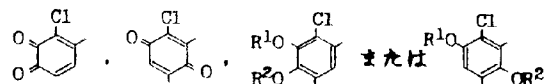
R^1, R^2 で示される炭素数1-8のアルキル基としては、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、オクチル基があげられる。

R^1, R^2 としての炭素数1-8のアルキル基における置換基としては、たとえばカルボキシ基、炭素数2-5のアルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル基)、フェノキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、水酸基、炭素数1-4のアルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ基)、ベンジルオキシ基、炭素数1-4のアルキルチオ基(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ基)、ベンジルチオ基、フェニルチオ基、炭素数1-4のアルキルスルフィニル基(例、メチルスルフィニル、エチルスル

すなわち、本発明は式



(式中、Rは炭素数1-4のアルキル基を、Aは



(R^1, R^2 は同一または異なつて水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1-8のアルキル基または共同してメチレン基を示す)で表わされる二価基を示す)で表わされる新規マイタンシノイド化合物に関する。

上記式(I)に関し、Rで表わされる炭素数1-4のアルキル基としては、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基があげられ、なかでもイソプロピルが好都合に用いられる。

フィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル基)、ベンジルスルフィニル基、フェニルスルフィニル基、炭素数1-4のアルキルスルホニル基(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル基)、ベンジルスルホニル基、フェニルスルホニル基、炭素数1-5のアルカノイル基(例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、イソプロピオニル、ブチリル、イソブチリル基)、ベンゾイル基、炭素数1-5のアルカノイルオキシ基(例、ホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、パレリルオキシ、ピパロイルオキシ基)、ベンゾイルオキシ基、フェニルアセチルオキシ基、シアノ基、ジアルキルアミノ基(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブチルアミノ基)、オキソ基(低級(C_{1-4})アルコールまたはジオールまたはメルカプタンまたはジメルカプトールでアセタール化されていてもよい)、フェニル基、ビニル基、エチニル基、炭素数3-6のシクロアルキル基(

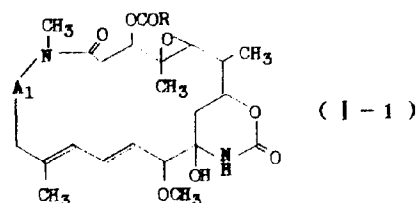
例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基)、5-6員環のN、O、S含有複素環状基(例、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、ペリジニル、ピペラジニル、ピロリル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、トリアゾリジニル、フリル、フラニル、テトラヒドロフリル、チエニル、モルホリノ、オキサゾリル、オキサゾリニル、チアゾリル、チアゾリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル基)およびオキシラニル基、ジオキソラニル基、ジチオラニル基があげられる。



また、上記各環状基およびビニル基、エチニル基はさらに置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、たとえばC₁₋₄アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基)、水酸基、C₁₋₄アルコキシ基(例、メトキシ

、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ基)、C₁₋₄アルカノイルオキシ基(例、ホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ基)、C₂₋₅アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル基)、ハロゲン原子(例、塩素、フッ素、臭素、碘素)、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、アミノ基、テノ-C₁₋₄-アルキルアミノ基(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ基)、ジ-C₁₋₄アルキルアミノ基(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ基)、C₁₋₄アルキルチオ基(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソ

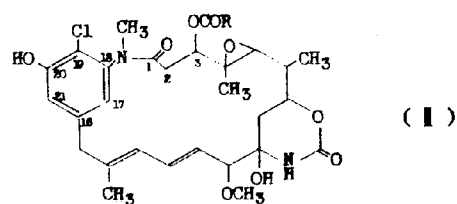
ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ基)、C₁₋₄アルキルスルフィニル基(例、メチルスルフィニル基)、C₁₋₄アルカンスルホニル基(例、メタンスルホニル基)、C₁₋₄アルカノイルアミノ基(例、ホルムアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリルアミノ基)、スルホ基、スルファモイル基(例、スルファモイル、N-メチルスルファモイル、N、N-ジメチルスルファモイル基)、スルホニルアミノ基(例、メタンスルホニルアミノ、ベンゼンスルホニルアミノ、p-トルエンスルホニルアミノ)、C₁₋₄アルカノイル基(例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル基)、ベンジルオキシ基、ベンジルチオ基、ベンジルオキシカルボニルオキシ基、tert-ブトキシカルボニルオキシ基、ベンジルアミノ基などがあげられる。

式



(式中、Rは前記と同意義、A¹は  または  なる二価基を示す)で表わされる本

発明の目的化合物は、式



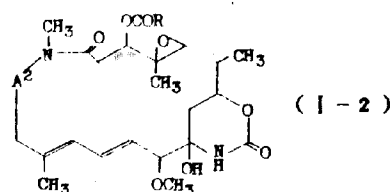
(式中、Rは前記と同意義)で表わされる化合物(PDMと略称)を酸化剤で酸化する事により製造しうる。

用いられる酸化剤としては、たとえばフレミー

塩、ニトロシル硫酸、ナイトリルピロサルフェート、カリウムパーサルフェート、アンモニウムパーサルフェートがあげられる。これら酸化剤は、化合物(Ⅰ)に対して0.5～50モル程度使用し、それら自体又は適当な反応溶媒を用いて、-10℃からその反応溶媒の沸点、好ましくは0～100℃程度の範囲の反応温度で10分から48時間反応することにより目的とする化合物を得ることができる。またアミン銅錯塩、アミンコバルト錯塩を触媒として酸素により適宜な反応溶媒中で酸化することもできる。使用し得る反応溶媒としては、水、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、ピリジン、アセトン、ジメチルホルムアミド、スルホラン、又はそれ等の適宜の混合溶媒があげられる。反応溶媒のpHを酸(たとえば、塩酸、硫酸、リン酸、ホウ酸、酢酸、シユウ酸、酒石酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸)、塩基(たとえば、水酸化ナト

リウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム、アンモニア、トリエチルアミン、トリエタノールアミン)、あるいは塩(たとえば、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸第一ナトリウム、リン酸第二ナトリウム、リン酸第一カリウム、リン酸第二カリウム、酒石酸ナトリウム、酒石酸カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、塩化アンモニウム)等で至適pHに調整すると反応速度並びに反応収率を向上させることが出来る。上記方法に依り製造される化合物(Ⅰ-1)は反応混合物から通常の分離精製手段、たとえば濃縮、溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィーなどを適宜使用することにより単離することが出来る。

又、式



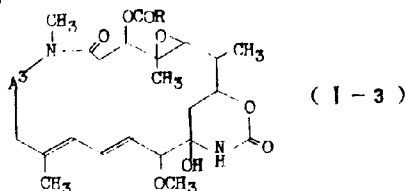
(式中、Rは前記と同意義、A²は または なる二価基を示す)で表わされる本

発明の目的化合物は、前記式(Ⅰ-1)で表わされる化合物を緩やかな還元剤で還元することにより製造しうる。

緩やかな還元剤としては、たとえばヒドロサルファイトナトリウム、亜硫酸ソーダ、重亜硫酸ソーダ、水素化ナトリウムホウ素、水素化リチウムホウ素、水素化リチウムアルミニウム、亜鉛末、塩化第一鉄、硫酸第一鉄などがあげられる。これら還元剤は、化合物(Ⅰ-1)に対して1～100モル程度使用し、適当な反応溶媒を用いて-10℃からその反応溶媒の沸点、好ましくは、0～50℃程度の範囲の反応温度で処理することにより目的化合物を得ることが出来る。使用し得る反応溶媒としては、水、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、アセ

トン、メチルエチルケトン、ピリジン、酢酸メチル、酢酸エチル、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、n-ヘプタン、n-ヘキサン、石油エーテル、石油ベンジン、又はそれらの適宜の混合溶媒がある。上記方法に依り製造される化合物(Ⅰ-2)は反応混合物から通常の分離精製手段、たとえば濃縮、溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィーなどを適宜使用することにより単離することが出来る。

更に式



(式中、Rは前記と同意義、A³は または (R¹, R²は同一または異なつて水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1-8

のアルキル基、または共同してメチレン基を示す。ただし、 R^1 , R^2 が同時に水素原子である場合を除く)で表わされる二価基を示す)で表わされる本発明化合物は、前記式(1-2)で表わされる化合物をアルキル化反応に付すことにより製造しうる。

用いられるアルキル化剤としては、導入しようとする R^1 , R^2 に対応する

a) ジアゾアルカン(例、ジアゾメタン、ジアゾエタン、 α -ジアゾトルエン、 α -ジアゾアセトフェノン、エチル ジアゾアセテート、ジエチル ジアゾマロネート、

b) トリアルキルオキシニウム塩(例、トリメチルオキシニウム フルオロボレート、トリエチルオキシニウム フルオロボレート、

c) ハログениド(例、沃化メチル、沃化エチル、臭化プロピル、臭化イソプロピル、臭化ブチル、臭化ペンチル、臭化ヘキシル、臭化ヘプチル、沃化オクタチル、塩化プロピル、塩化ブチル、塩化ペンチル、臭化ペンチル、塩化アリル、臭化アリ

ブノアセテート、エチル γ -ブromoクロトネート、クロロメチルメチルエーテル、2-ブromoエチル エチル エーテル、クロロメチルエチルエーテル、ベンジル クロロメチル エーテル、クロロメチルメチルスルフィド、ベンジル クロロメチル スルフィド、クロロメチルフエニル スルフィド、クロロメチル アセテート、クロロメチル ビバラート、 N -クロロメチルモルホリン、フルフリルクロリド、5-ニトロフルフリルクロリド、テニルクロリド、2-, 3-または4-ピコリルクロリド、5-クロロメチル-2-オキサゾリドン、5-クロロメチル-1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 2-ジメチル-5-クロロメチルイミダゾール、5-メチル-3-クロロメチルイソオキサゾール、5-メチル-2-クロロメチルチアゾール、5-メチルチオ-2-クロロメチル-1, 3, 4-チアジアゾール、1-メチル-5-クロロメチル-1, 2, 3-トリアゾール、1-メチル-5-クロロメチル-テトラゾール、2-クロロメチルベンゾイミダゾール、2-

ル、臭化クロトニル、臭化プロパルギル、ブromoアセトアルデヒド ジエチルアセテール、3-クロロプロピオンアルデヒド ジエチルアセテール、クロロアセトニトリル、3-クロロプロピオニトリル、クロロアセトン、4-クロロアセト酢酸エチルエステル、1-クロロ-3-オキシペンタン、1, 5-ジクロロ-2-オキシペンタン、 α -ブromoアセトフェノン、2-, 3-または4-クロロ- α -ブromoアセトフェノン、2, 6-ジクロロ- α -ブromoアセトフェノン、2-, 3-または4-メチル- α -ブromoアセトフェノン、2-, 3-または4-メトキシ- α -ブromoアセトフェノン、2, 5-ジメトキシ- α -ブromoアセトフェノン、 α -クロロ-4-フルオロアセトフェノン、2-または4-ニトロ- α -クロロアセトフェノン、4-ブromo- γ -ブromoブチロフェノン、エチル クロロアセテート、エチル ブromoアセテート、エチル 3-ブromoプロピオネート、エチル ブromoマロネート、エビクロロヒドリン、エビブromoヒドリン、エチル ブromoシ

クロメチルベンゾ-1, 4-ジオキサン、5-フルオロ-2-ブromoメチルクマラン、

d) スルフェート類: ジメチルスルフェート、ジエチルスルフェート、p-トルエンスルホン酸エチルエステル、

e) イソ尿素類: O-メチル-, O-エチル-, O-イソプロピル-またはO-ペルジル-N-, N-ジシクロヘキシルイソ尿素、

f) 4級アンモニウム塩類: N-ベンジルピリジニウム p-トルエンスルフェート、などがあげられる。

反応は溶媒中で行うのが好ましく、溶媒としては、たとえばエステル類(例、酢酸エチル)、エーテル類(例、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等)、ハロゲン化炭化水素(例、ジクロルメタン、クロロホルム等)、ニトリル類(例、アセトニトリル、プロピオニトリル等)、芳香族炭化水素(例、ベンゼン、トルエン等)、ピリジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、スルホランまたはそれらの適宜の

混合物などがあげられる。反応は通常約 -20°C ～反応系の置換温度の範囲内の適宜の温度で実施してもよい。

反応は通常塩基の存在下に行なわれる。用いられる塩基としては、アルカリ金属水酸化物(例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)、同炭酸塩(例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど)、三級アミン(例、トリエチルアミン、ピリジン、 α -, β -または γ -ピコリン、2, 6-ルチジン、4-ジメチルアミノピリジン、4-ピロリジノピリジン、ジメチルアニリン、ジエチルアニリンなど)などがあげられる。

本反応はアルカリ性の水層と有機層の2相系で、いわゆる層間移動触媒(例、アトワエチルアンモニウム、ハイドロオキサイド、ベンジルトリメチルアンモニウム、プロミド、ベンジルトリエチルアンモニウム、ヨージド、セチルトリメチルアンモニウム、クロリド、同プロミドなど)の存在下に行なうことが好ましい場合もある。本反応における有機層としては上記溶媒のうちハロゲン化炭

化水素、芳香族炭化水素溶媒などが、塩基(アルカリ性の水層)としてはアルカリ金属水酸化物の水溶液がとりわけ好ましい場合が多い。

これらのアルキル化反応において、アルキル化剤は、化合物(1-2)に対し1-100モル当量、より好ましくは1-30モル当量用いてもよい。塩基は同じく1-150モル当量、より好ましくは1-50モル当量、また層間移動触媒は0.1-10モル当量、より好ましくは1-5モル当量用いてもよい。

またアルキル化剤としてプロミド、クロリドを用いる場合、反応混合物にアルカリ金属水酸化物(例、沃化ナトリウム、沃化カリウムなど)を加えると反応時間が短縮されることもある。添加量はアルキル化剤に対し0.1-2モル当量でよい。

またアルキル化剤としてO-アルキルイソ尿素を用いる代りに対応するアルカノールとジシクロヘキシルカルボジイミドを用いてもよい。

なお目的物のうち、当該アルキル基中にアルキル化を受けやすい基(例、水酸基、メルカプト基

、アミノ基、カルボキシ基など)を有するものを得ようとする場合、これらの基を、それ自体公知の方法により保護した化合物を得、ついで脱保護することにより得ることが出来る。

水酸基およびメルカプト基、アミノ基の保護基としては低級(C_{1-4})アルカノイル基(例、ホルミル基、アセチル基)、低級(C_{2-5})アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基)、ベンジロキシカルボニル基、ハロゲン化低級(C_{1-4})アルカノイル基(例、トリフルオロアセチル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、ブromoアセチル基)などが、保護されたカルボキシ基としては対応する低級(C_{1-4})アルキルエステル、ベンジルエステル、アリールエステル(例、フェニルエステル基)などが用いられる。これらの保護基の脱離は、それ自体公知の方法(例、還元、酸分解、加水分解)を適用することにより行なわれる。

また R^1 , R^2 が例えば5-(ピラゾロン-3-イル)メチル基、5-メチルピラゾリル-3-メ

チル基、5-(イソオキサゾロン-3-イル)メチル基(いずれの場合も水素原子の移動により生成される互変異性体であつてもよい)等である化合物は例えば、それぞれ R^1 , R^2 が3-メトキシカルボニル-2-オキソプロピルである化合物にヒドラジン、 R^1 , R^2 が2, 4-ジオキソベンチルである化合物にヒドラジン、 R^1 , R^2 が3-メトキシカルボニル-2-オキソプロピルである化合物にヒドロキシルアミンを反応させることによつても得られる。

反応はアルコール(例、メタノール、エタノール、イソプロパノール)、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの水と混ざる溶媒あるいはこれらと水との混合溶媒中行なうのがよい。反応試薬(ヒドラジン、ヒドロキシルアミンなど)は遊離塩基あるいは適宜の塩として反応液に加えられるが、これらの塩を用いる場合には反応液中で相当量の遊離塩基が形成されるに十分な量の塩基(例、水酸化アルカリ、トリエチルア

ミンなど)を共存させるのがよい。これら反応試薬は原料化合物(Ⅰ)に対し1-30モル当量、より好ましくは1-15モル当量用いてもよい。反応は氷冷下から反応液の沸点にいたる適宜の温度で実施し得る。

また、 R^1 、 R^2 がスルフィニル基またはスルホニル基を含む基であるような目的化合物は、 R^1 、 R^2 が対応するチオエーテル(チオ基)を有する基である化合物を適当な酸化剤、たとえば過酸化水素、過酸(例、過酢酸、過トリフルオロ酢酸、過安息香酸、過メタクロロ安息香酸)、過ヨウ素酸塩(例、ナトリウム塩)、過マンガン酸塩(例、ナトリウム塩、カリウム塩)などにより酸化することによつても製造しうる。

上記のアルキル化方法によつて製造されたメイタンシノイド化合物(Ⅰ-3)は、反応混合物から常套手段、たとえば濃縮、溶媒抽出、クロマトグラフィー、再結晶等を適宜利用して単離採取することができる。化合物(Ⅰ-3)が異性体(例、 R^1 、 R^2 が異なつた化合物)の混合物として製造

される場合には、一般に自他公知の分離手段、たとえばシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、それぞれの異性体に分離することもできる。本発明のメイタンシノイド化合物(Ⅰ)はこれらの個々の異性体およびそれらの混合物を包含するものである。

本発明のメイタンシノイド化合物(Ⅰ)は強力な有糸分裂阻害作用および抗腫瘍作用を有し毒性も比較的低いので、悪性腫瘍(例、白血病(P-388、マウス)、メラノーマ(B-16、マウス))に罹患している温血動物に投与して著明な延命効果を示し、有効な抗腫瘍剤として用いることができる。化合物(Ⅰ)は通常自他公知の担体、稀釈剤等を用いて適宜の医薬組成物(例、注射剤など)として経口的もしくは非経口的に安全に投与される。化合物(Ⅰ)を注射投与する場合、その投与経路は、たとえば皮下、腹腔内、静脈、筋肉注射などから適宜選択してもよく、投与量は、たとえばメラノーマに対して静脈注射で用いる場合、1回当たり約1-500 μ g/kg体重、好ましく

は5-100 μ g/kg体重の範囲から、症状、対象動物などを考慮して適宜決定することができる。

注射液は、常套手段、たとえば化合物(Ⅰ)約50 μ g-約3mgをアルコール(例、エタノール)約0.5mlで溶解し、それに生理的食塩水を加えて全量を10mlの比率になるようにして調製してもよい。投与量の少ない場合にはこの溶液を生理食塩水でさらに希釈して調製することができる。

本発明のメイタンシノイド化合物(Ⅰ)は、抗腫瘍作用、たとえば抗カビや抗原虫作用を示す点でも有用である。化合物(Ⅰ)を抗カビ剤または抗原虫剤として使用するには、たとえば土壌、活性汚泥または動物体液などの細菌生態を検査する際に有利に使用し得る。すなわち、土壌から有用な細菌類を分離する場合、または排水処理に用いられている活性汚泥法の運転、解析に原虫または菌以外の細菌類の作用を検査する場合、試料中に生存する菌または原虫を培養させず、細菌生態を選択的に培養させることが出来る。具体的には被検試料を液体または固体培地に添加し、その培地1ml当

りに化合物(Ⅰ)を約10-100 μ g/mlの1%メタノール含有水溶液を0.1ml添加し、培養する。

メイタンシノイド化合物(Ⅰ)は、1mg/ml水溶液0.02mlで、たとえばイネ小黒菌核病、イネゴマ葉枯病、イネ紋枯病の病因微生物の生育を阻止しうるので、1%メタノール水に約0.5-5 μ g/mlの濃度に化合物(Ⅰ)を溶解した溶液をイネに噴霧してそれらの植物病の処置に使用しうる。

以下に本発明を実施例によつてさらに具体的に説明するが、本発明の範囲がこれに限定されるものではない。なお、実施例中におけるRf値はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(メルク社製、シリカゲルHPTLC)による値を示す。また実施例中o-MQ-2、o-MQ-3、o-MQ-4並びにp-MQ-2、p-MQ-3、p-MQ-4は式(Ⅰ-1)において、ortho-キノン型並びにpara-キノン型でかつRがエチル、イソプロピル、イソブチル基の化合物をそれぞれ表わ

し、*o*-MHQ-2, *o*-MHQ-3, *o*-MHQ-4 並びに *p*-MHQ-2, *p*-MHQ-3, *p*-MHQ-4 は式 (I-2) で示される *ortho*-ヒドロキノン型並びに *para*-ヒドロキノン型化合物でかつ R がエチル, イソプロピル, イソブチル基の化合物をそれぞれ表わし、PDM-2, PDM-3, PDM-4 は式 (I) において R がエチル, イソプロピル, イソブチル基の化合物をそれぞれ表わす。

実施例 1 *o*-MQ-3 並びに *p*-MQ-3 の製造

PDM-3 (1.24g) をメタノールに溶解し、これに 0.167M リン酸二水素カリウム緩衝液 (100ml) を加える。この溶液に、室温攪拌下、フレミー塩の飽和水溶液 (250ml) を加え、3時間反応する。反応液をクロロホルム (500ml) で抽出し、クロロホルム層を減圧で濃縮乾燥、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製すると *o*-MQ-3 並びに *p*-MQ-3 の混合物 (132mg) が得られる。また、出発原料、PDM-3, (979mg) が回収される。*o*-MQ-3 並びに *p*-MQ-3 の混合物 (22mg)

o-MQ-4: MS-スペクトル (*m/e*) 648 (M^+), 587 (M^+-61)。

p-MQ-4: MS-スペクトル (*m/e*) 648 (M^+), 587 (M^+-61)。

実施例 4 *o*-MHQ-3 並びに *p*-MHQ-3 の製造

実施例 1 で得られる *o*-MQ-3 並びに *p*-MQ-3 の混合物 (216mg) を酢酸エチル (100ml) に溶解し、これに飽和ハイドロサルファイトナトリウム水溶液 (50ml) を加えて、約 10 分間振とうする。酢酸エチル層が黄色から無色に変化するのを確認した後、酢酸エチル層を分取する。水層はさらに酢酸エチルで抽出し、有機層を合して、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で除去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製すると *o*-MHQ-3 (181mg) と *p*-MHQ-3 (13mg) が得られる。

o-MHQ-3: MS-スペクトル (*m/e*) 636 (M^+), 575 (M^+-61); UV λ_{max} 305nm (MeOH / 0.1N-NaOH)。

をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (メルタ社製, シリカゲル HPTLC) で分離精製すると *o*-MQ-3 (18mg) 並びに *p*-MQ-3 (1.5mg) を単離することが出来る。

o-MQ-3: MS-スペクトル (*m/e*) 634 (M^+), 573 (M^+-61)。

p-MQ-3: MS-スペクトル (*m/e*) 634 (M^+), 573 (M^+-61)。

実施例 2 *o*-MQ-2 並びに *p*-MQ-2 の製造

実施例 1 と同様の方法で、PDM-2 (121mg) より *o*-MQ-2 (11mg) 並びに *p*-MQ-2 (1.0mg) が得られる。

o-MQ-2: MS-スペクトル (*m/e*) 620 (M^+), 559 (M^+-61)。

p-MQ-2: MS-スペクトル (*m/e*) 620 (M^+), 559 (M^+-61)。

実施例 3 *o*-MQ-4 並びに *p*-MQ-4 の製造

実施例 1 と同様の方法で、PDM-4 (127mg) より *o*-MQ-4 (12mg) 並びに *p*-MQ-4 (0.8mg) が得られる。

p-MHQ-3: MS-スペクトル (*m/e*) 636 (M^+), 575 (M^+-61); UV λ_{max} 312nm (MeOH / 0.1N-NaOH)。

実施例 5 *p*-MHQ-2 の製造

実施例 4 と同様の方法で、実施例 2 で得られる *p*-MQ-2 (2mg) より目的化合物 (1.8mg) が得られる。MS-スペクトル (*m/e*) 622 (M^+), 561 (M^+-61)。

実施例 6 *o*-MHQ-4 の製造

実施例 4 と同様の方法で、実施例 3 で得られる *o*-MQ-4 (8mg) より目的化合物 (7.2mg) が得られる。MS-スペクトル (*m/e*) 650 (M^+), 589 (M^+-61)。

実施例 7 *o*-MHQ-3-C₂₀-メチルエーテル並びに *o*-MHQ-3-C₂₁-メチルエーテルの製造

実施例 4 で得られる *o*-MHQ-3 (53mg) をメタノール (8.3ml) とテトラヒドロフラン (8.3ml) の混液に溶解し、室温攪拌下、約 1.5 モル当量のジアゾメタンエーテル溶液 (2.0ml) を加える。室温に 15 分間放置した後、酢酸を

加えて反応を停止し、溶媒を減圧で留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離すると o -MHQ-3-C₂₀-メチルエーテル並びに o -MHQ-3-C₂₁-メチルエーテルの2種類を得る。分画成分-1(2.0g), 分画成分-2(2.6g)。

分画成分-1: MS-スペクトル(m/e) 650 (M⁺), 589(M⁺-61); Rf=0.44 (展開溶媒, クロロホルム:メタノール=97:3)。

分画成分-2: MS-スペクトル(m/e) 650 (M⁺), 589(M⁺-61); Rf=0.37 (展開溶媒, クロロホルム:メタノール=97:3)。

実施例8 o -MHQ-3-C₂₀-ベンジルエーテル並びに o -MHQ-3-C₂₁-ベンジルエーテルの製造

実施例4で得られる o -MHQ-3(6.4g)をジクロロメタン(1.0ml)に溶解し、水(1.0ml)及び1N-カ性ソーダ水溶液(0.015ml)を加えた後、セチルトリメチルアンモニウムクロリド(3.2g)及びベンジルブロミド(1.8g)を添加し、反応混合物を室温で1時間激し

く攪拌する。1N-塩酸(0.015ml)で中和した後クロロホルムで抽出、溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで分離精製すると o -MHQ-3-C₂₀-ベンジルエーテル並びに o -MHQ-3-C₂₁-ベンジルエーテルの2種類を得る。分画成分-1(2.5g), 分画成分-2(4.5g)。

分画成分-1: MS-スペクトル(m/e) 726 (M⁺), 665(M⁺-61); Rf=0.47 (展開溶媒, クロロホルム:メタノール=97:3)。

分画成分-2: MS-スペクトル(m/e) 726 (M⁺), 665(M⁺-61); Rf=0.42 (展開溶媒, クロロホルム:メタノール=97:3)。

実施例9 o -MHQ-4-C₂₀-フェナシルエーテル並びに o -MHQ-4-C₂₁-フェナシルエーテルの製造

実施例8と同様の方法で、実施例6で得られる o -MHQ-4(6.5g)とフェナシルブロミド(2.0g)より目的化合物として、分画成分-1(2.6g)並びに分画成分-2(4.2g)

が得られる。

分画成分-1: MS-スペクトル(m/e) 768 (M⁺), 707(M⁺-61)。

分画成分-2: MS-スペクトル(m/e) 768 (M⁺), 707(M⁺-61)。

実施例10 o -MHQ-4-C₂₀-メチルチオメチルエーテル並びに o -MHQ-4-C₂₁-メチルチオメチルエーテルの製造

実施例8と同様の方法で、実施例6で得られる o -MHQ-4(6.5g)とクロロメチルメチルスルフィド(1.0g)より目的化合物として、分画成分-1(1.2g)並びに分画成分-2(1.8g)が得られる。

分画成分-1: MS-スペクトル(m/e) 710 (M⁺), 649(M⁺-61)。

分画成分-2: MS-スペクトル(m/e) 710 (M⁺), 649(M⁺-61)。

実施例11 o -MHQ-3-C₂₀, C₂₁-メチレンエーテルの製造

実施例4で得られる o -MHQ-3(4.5g)を

アセトン(9ml)に溶解し、ヨウ化メチル(9.3g)及び炭酸水素ナトリウム(2.35g)を加えた後、室温攪拌下7日間反応する。不溶の無機物を濾去し、少量のアセトンで洗滌後、濾液と洗液を合して濃縮乾固する。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製すると目的化合物(6g)が得られる。MS-スペクトル(m/e) 648(M⁺), 587(M⁺-61)。Rf=0.65 (展開溶媒, クロロホルム:メタノール=95:5)。

実施例12 p -MHQ-3-C₁₇, C₂₀-ジエチルエーテルの製造

実施例4で得られる p -MHQ-3(6.4g)をテトラヒドロフラン(0.8ml)に溶解し、これに1N-カ性ソーダ水溶液(0.04ml)を加え-10~-5℃に冷却する。この溶液に攪拌下、トリエチルオキシニウムボロフルオライド(9.5g)を加え-5~-0℃で30分間反応する。反応液をテトラヒドロフラン(4ml)で希釈し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧で留

去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製すると目的物(5.8g)が得られる。

MS-スペクトル(m/e) 692(M^+), 631($M^+ - 61$); $R_f = 0.50$ (展開溶媒, クロロホルム: メタノール = 97:3)

実施例/3 o -MHQ-3- C_{20} , C_{21} -ジメチルエーテルの製造

実施例4で得られる o -MHQ-3 (10g)をメタノール(5.0ml)とテトラヒドロフラン(5.0ml)の混液に溶解し、室温攪拌下、約20倍モル当量のジアゾメタンエーテル溶液(5ml)を加える。反応混合物を室温に10分間放置後、さらに5℃で2日間放置する。過剰の試薬を酢酸で分解した後溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると目的物(9.5g)が得られる。

MS-スペクトル(m/e) 664(M^+), 603($M^+ - 61$); $R_f = 0.48$ (展開溶媒, クロロホルム: メタノール = 97:3)。

実施例/4 o -MHQ-3- C_{20} , C_{21} -ジ(tert-ブトキシカルボニルメチル)エーテルの製造

実施例4と同様の方法で、実施例4で得られる o -MHQ-3 (6.4g)とtert-ブチルプロモセテート(5.9g)より目的化合物(3.8g)が得られる。

MS-スペクトル(m/e) 803($M^+ - 61$)。

実施例/5 o -MHQ-3- C_{20} , C_{21} -ジプロパルギルエーテルの製造

実施例4と同様の方法で、実施例4で得られる o -MHQ-3 (6.4g)とプロパ^ルギルプロミド(2.5g)より目的化合物(3.8g)が得られる。

MS-スペクトル(m/e) 712(M^+), 651($M^+ - 61$)。

代理人 弁理士 松 居 祥

